

# ***WNT10A* -geenin mutaatioiden vaikutus hammaspuutoksiin – kirjallisuuskatsaus**

Hertta Hentunen

Hammaslääketieteen kandidaatti

Hammaslääketieteen laitos

Helsinki 16.2.2020

Syventävä tutkielma

Ohjaaja: Dosentti Pekka Nieminen

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

[Hertta.perikangas@helsinki.fi](mailto:Hertta.perikangas@helsinki.fi)

# HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty <b>Lääketieteellinen tiedekunta</b>		Laitos – Institution – Department <b>Hammaslääketieteen laitos</b>	
Tekijä – Författare – Author <b>Hertta Hentunen</b>			
Työn nimi – Arbetets titel – Title <b>WNT10A -geenin mutaatioiden vaikutus hammaspuutoksiin</b>			
Oppiaine – Läroämne – Subject			
Työn laji – Arbetets art – Level <b>Kirjallisuuskatsaus</b>	Aika – Datum – Month and year <b>16.2.2020</b>	Sivumäärä – Sidoantal - Number of pages <b>25</b>	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Hammaspuutokset ovat yleisin väestössä esiintyvä perinnöllinen poikkeama normaaliin yksilön kehitykseen nähden. Hammaspuutokset jaotellaan hypodontiaan eli alle 6 hampaan puutokseen sekä oligodontiaan eli 6 tai useamman hampaan puutokseen. Lisäksi tavataan harvinaista kaikkien hampaiden puutosta, anodontiaa. Hammaspuutokset esiintyvät useimmiten erillisinä anomalioina, mutta ne ovat myös osa useiden oireyhtymien oirekuvaa. Yleisyydestään huolimatta hammaspuutosten geneettinen tausta on vain osittain tunnettu.</p> <p>Hampaiden kehitys alkiolla alkaa noin 5. raskausviikon aikana. Hampaiden kehitys on monimutkainen prosessi, johon osallistuvat useat eri signaalireitit. Hampaan kehitystä voi kuvata vuoropuheluksi ektodermaalisen mesenkyymien ja epiteelin signaaliproteiinien välillä. Tunnetut mutaatiot hampaan kehitystä säätelevissä geeneissä vaikuttavat näiden signaalireittien ja niitä säätelevien proteiinien toimintaan. Katsauksessa käsitellään hampaiden sikiöaikaisen kehityksen biologista taustaa.</p> <p>Tässä kirjallisuuskatsauksessa selvitettiin <i>WNT10A</i>-geenin roolia sekä erillisissä että syndroomiin liittyvissä hammaspuutoksissa. Katsauksen tavoitteena oli kerätä vuosien 2007 – 2018 välillä julkaistusta tieteellisestä kirjallisuudesta yksityiskohtaiset tiedot eri <i>WNT10A</i>-mutaatioista ja niiden aiheuttamista hammaspuutoksista homo-, yhdistelmäheterotsygoottisissa ja heterotsygoottisissa mutaatioissa. Kerätyt tiedot eriteltiin propositusten ja heidän sukulaisten välillä, kuten myös syndroomapotilaat henkilöistä, joilla oli erillisistä hammaspuutoksia. Lisäksi tarkasteltiin eri mutaatioiden maantieteellistä jakautumista.</p> <p>Kirjallisuuskatsauksen perusteella näyttää selvältä, että bialleeliset ja homotysygoottiset muodot aiheuttavat useammin vakavamman hammaspuutoksen kuin mutaatioiden heterotsygoottiset muodot. Heterotsygoottisen mutaation ilmiäisy on useammin hammaspuutospotilaille tyypillinen inkisiivi-premolaari hypodontia, kun taas bialleellisiin muotoihin liittyy myös molaareiden ja kulmahampaiden puutoksia. Syndroomapotilailla oli useammin bialleellinen mutaation muoto, mutta myös heillä tavattiin heterotsygoottisia genotyyppjejä.</p> <p>Yleisimpien mutaatioiden maantieteellinen jakaantuminen oli huomattavaa. F228I ja C107* mutaatiot olivat yleisimpiä mutaatioita länsimaalaisissa tutkimuksissa. Itä-Aasialaisissa populaatioissa taas yleisin mutaatio oli G213S.</p> <p>Hammaspuutospotilaiden geneettistä taustaa tutkittaessa edellä mainitut asiat potilaan ilmiäisussa ja maantieteellisessä taustassa on hyvä ottaa huomioon. Perinnöllisyysneuvontaa annettaessa on huomionarvoista syndroomien ja vakavien oligodontioiden suhteellisesti korkeampi esiintyvyys bialleellisten potilaiden joukossa. <i>WNT10A</i>-geenin mutaatioiden ilmiäisy ja penetranssi kuitenkin vaihtelevat huomattavasti eri potilaiden kesken. Todennäköistä on, että hammaspuutosten takana on usein monien eri geenien mutaatioiden yhteisvaikutus, ympäristötekijöitä unohtamatta.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords <b>Wnt proteins, anodontia, ectodermal dysplasia, alleles, mutations</b>			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

# SISÄLLYSLUETTELO

<b>1</b>	<b>JOHDANTO</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>KIRJALLISUUSKATSAUS</b>	<b>3</b>
2.1	<i>Hampaan kehitys</i>	3
2.2	<i>Hammaspuutokset</i>	10
2.3	<i>Hammaspuutosten genetiikka</i>	11
2.5	<i>Hammaspuutoksia aiheuttavat syndroomat</i>	15
<b>3</b>	<b>TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄT</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>TULOKSET</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>POHDINTA</b>	<b>22</b>
<b>6</b>	<b>JOHTOPÄÄTÖKSET</b>	<b>25</b>

## LÄHDELUETTELO

## LIITTEET

# 1 JOHDANTO

Hammaspuutokset ovat kaikkein yleisin väestössä esiintyvä perinnöllinen anomalia. Yleisin muoto hammaspuutoksissa on viisaudenhampaiden puutos; joka neljänneltä aikuiselta puuttuu kaikki viisaudenhampaat. Tätä harvinaisempia hammaspuutoksia ovat suhteellisen yleinen hypodontia, harvinaisempi oligodontia ja erittäin harvinainen kaikkien hampaiden puutos anodontia.

Noin 3-10 % maailman väestöstä on hypodontia eli alle 6 hampaan puutos (pl. viisaudenhampaat) ja oligodontiaa eli 6 tai useamman hampaan puutosta (pl. viisaudenhampaat) esiintyy noin 0.1 %:lla väestöstä. Suurin osa hammaspuutoksista esiintyy erillisinä puutoksista muutoin terveissä ihmisissä, mutta hammaspuutokset ovat myös lukuisten harvinaisten oireyhtymien (usein diagnostinen) piirre. (1) Tyypillisin hypodontian muoto on inkisiivi-premolaari –hypodontia. (2)

Yleisyydestään huolimatta hammaspuutosten geneettinen tausta on kuitenkin vain osittain tunnettu. Hampaan kehitystä voi kuvata vuoropuheluksi ektodermaalisen mesenkymin ja epiteelin signaaliproteiinien välillä. Tunnetut mutaatiot hampaan kehitystä säätelevissä geeneissä vaikuttavat näiden signaalireittien ja niitä säätelevien proteiinien toimintaan. Puuttuvan toiminnan mutaatiota on löydetty *PAX9*, *AXIN2* ja *MSX1* –geeneistä. Näiden suhteellisen harvinaisten mutaatioiden lisäksi on tunnistettu mutaatioita *EDAR*, *EDARADD*, *EDA* ja *WNT10A* –geeneissä (1). Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään *WNT10A*-geenin rooliin hammaspuutoksissa.

*WNT10A* –geenin koodaama proteiini on osa kaanonista signaalireittiä, joka inhiboi beeta-kateniinia hajottavaa proteiinikompleksia. Kaskadin seurauksena beeta-kateniini pääsee vaikuttamaan transkriptiotekijöihin ja sitä kautta säätelee kohdegeenien ilmentymistä. (3) *WNT10A* –geenin mutaation aiheuttamia hammaspuutoksia on



löydetty erilaisia syndroomia sairastavilta potilailta, mutta myös hammaspuutoksia lukuun ottamatta täysin terveiltä henkilöiltä.

*WNT10A*-geeniä pidetään tällä hetkellä tärkeimpänä erillisenä esiintyviä (ei syndroomaan liittyviä) hammaspuutoksia aiheuttavana geeninä. *WNT10A* –mutaatio on löydetty jopa 50 % tutkituista hammaspuutospotilaista, joilla on vakava hammaspuutos. (4, 5) Yleisimpiä hammaspuutoksia aiheuttavia syndroomia, joiden taustalta on löydetty *WNT10A* -geenin mutaatio, ovat hypohidroottinen ektodermaalinen dysplasia (HED), odonto-onycho-dermaalinen dysplasia (OODD) ja Schöpf-Schulz-Passarge (SSPS).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tehdään yhteenveto kaikista vuoden 2007 ja 2018 välillä julkaistuista tutkimuksista *WNT10A* –geenin aiheuttamiin hammaspuutoksiin liittyen. Kirjallisuuskatsauksessa on tavoitteena kerätä systemaattisesti tietoa kaikista löydetyistä tämän geenin mutaatioista ja niiden aiheuttamista ilmiöistä hammaspuutospotilaille. Mikäli katsauksen tuloksena löydetään tietty kaava *WNT10A* –geenin mutaatioiden aiheuttamista puutoksista, voidaan tulevien hammaspuutospotilaiden kohdalla mahdollisesti päätellä jo ilmiöstä, mitä mutaatioita lähdetään ensisijaisesti tutkimaan.

Hammaspuutospotilaille oman geneettisen taustan ymmärtäminen on merkittävää, koska kun puutosten tausta tunnetaan, voidaan potilaille antaa tarvittavaa perinnöllisyysneuvontaa ja mahdollisesti tunnistaa oireyhtymiä. Tulevaisuudessa on myös kenties mahdollista tarjota uusia hoitomuotoja hammaspuutoksiin tai niiden ennalta ehkäisyyn, kun niiden geneettinen tausta tunnetaan.

## 2 KIRJALLISUUSKATSAUS

Kirjallisuuskatsauksessa käsitellään hampaan kehityksen vaiheita, siihen osallistuvia signaalintireittejä, hammaspuutosten etiologiaa ja *WNT10A*-geenin mutaatioiden vaikutuksia hampaiden kehitykseen. Lisäksi käsitellään syndroomia, joita *WNT10A*-geenin mutaatiot aiheuttavat.

### 2.1 Hampaan kehitys

Hampaat löytyvät lähes kaikilta selkärankaisilta ja kovan materiaalinsa vuoksi hampaat säilyvät fossiileissa erityisen hyvin. Tästä syystä hampaiden kehitys on viime vuosikymmeninä toiminut tyyppiesimerkkinä alkion ektodermistä syntyvien elinten kaavoittumista, signaalointia ja evoluutiota tutkittaessa. Tyypillisesti odontogeneesiä tutkitaan hiirimalleilla, sillä hiiren alkionkehityksessä hampaiden kehittyminen alkaa suhteellisen myöhään. Tämä mahdollistaa monen tyyppiset molekyylibiologiset tutkimukset. (6) Seuraavissa kappaleissa on kuvattu hampaiden kehityksen molekyylibiologiaa jaoteltuna päävaiheisiin.

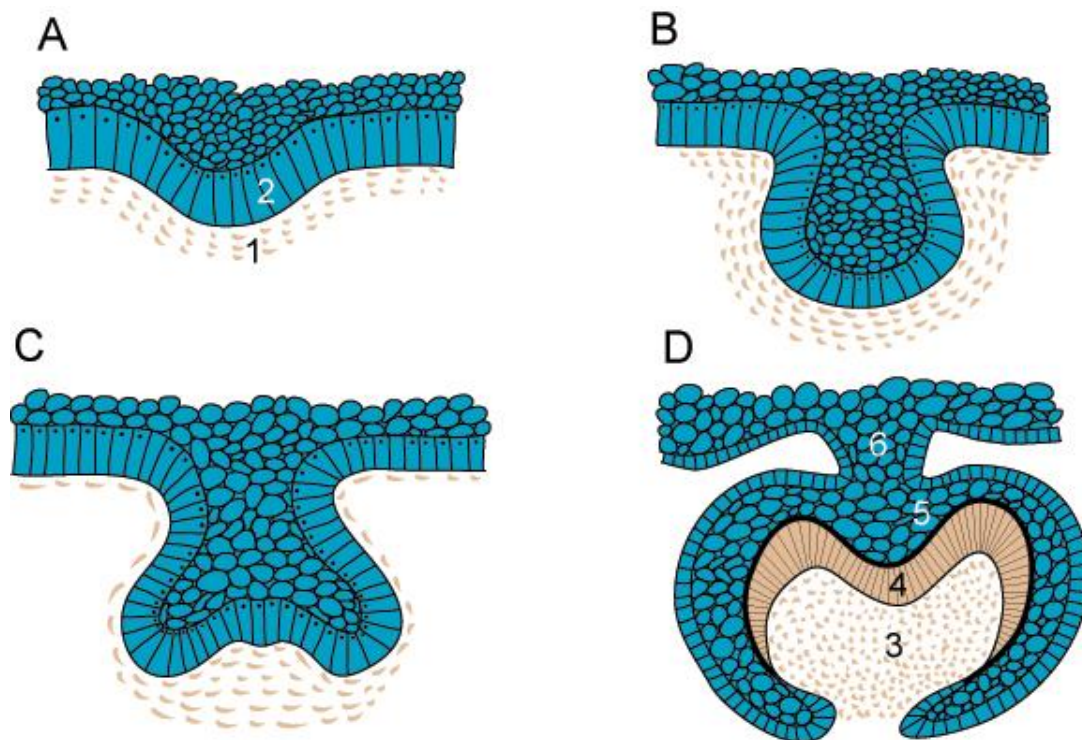
#### 2.1.1 Hampaan kehityksen päävaiheet

Hampaiden kehitys alkaa ihmisalkiolla noin 5 viikon iässä. Tätä seuraa pysyvien hampaiden kehitys, joka alkaa maitohampaiden lakkivaiheessa kiille-elimen silmuista noin 20. raskausviikolla. Maitohampaat alkavat puhkeamaan noin puolivuotiaan vauvan suuhun, ja ensimmäinen vaihduntavaihe alkaa noin 6 vuoden iässä. Viimeinen osa hampaiden puhkeamista on viisaudenhampaiden puhkeaminen, joka tapahtuu noin 20-vuotiaana. (7)

Hampaan kehitys alkaa hammasjuosteen muodostumisella alkion ektodermisissä tulevien hampaiden kohdalla alkusuussa eli stomodeumissa. Ektodermin hermostopienasta

kehittyy ektomesenkyymiä. Hampaan kehitys tapahtuu epiteelin ja mesenkyymien välisten viestintäreittien välisenä vuoropuheluna. (7)

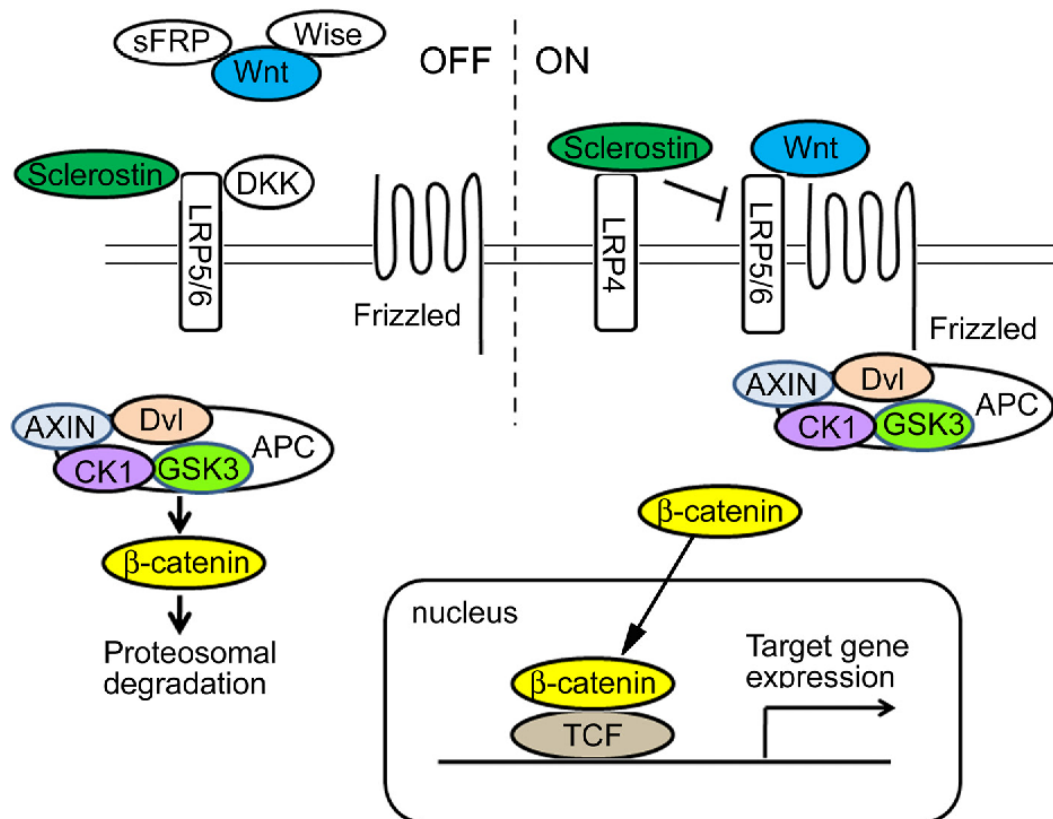
Hampaan kehitys voidaan jakaa kuuteen eri osaan; hammasjuoste-, hammasplakodi-, silmu-, lakki-, ja kellovaiheisiin sekä puhkeavan hampaan vaiheeseen. Näiden vaiheiden aikana tapahtuvat initiaatio, morfogeneesi, soludifferentiaatio sekä soluväliaineen erityös. (7) Kuvassa 1 on esitetty hampaan kehityksen päävaiheet.



*Kuva 1 Hampaan kehityksen päävaiheet. Kuvassa 1 on esitetty hampaan kehityksen päävaiheet: A. hammasjuoste B. Silmuvaihe C. Lakkivaihe. D. Kellovaihe. Numerot: 1. mesenkyymi. 2. epiteeli 3. hammaspapilla 4. odontoblastit 5. ameloblastit 6. hammaslevy. Kuva lainattu (8).*

Hampaan kehityksen aikana useat viestintäreitit säätelevät kehitystä. Wnt/beetakateniini-viestintäreitti on yksi tärkeimmistä. Kuvassa 2 on esitetty WNT/beetakateniini -signaalireitin toiminta. Kun WNT-proteiineja ei ole vapaana ekstrasellulaarisesti, soluliman beetakateniini hajotetaan proteosomaalisesti. Kun taas WNT:ä on vapaana solukalvon ulkopuolella, se kiinnittyy solukalvon Frizzled ja LRP5/6 -reseptoriin, joka tällöin sitoo beetakateniinia hajottavan proteiini-kompleksin itseensä.

Näin beetakateniini pääsee kulkeutumaan tumaan, jossa se vuorovaikuttaa transkriptiotekijä TCF:n kanssa, joka saa aikaan kohdegeenin ekspression. WNT10A on yksi näistä WNT-proteiineista, jotka kiinnittyvät LRP5/6 reseptoriin. (9)



Kuva 2 WNT/Beetakateniini-signaalireitti. Kuva lainattu (9).

### 2.1.2 Initiaatio

Hammasjuoste muodostuu alkuuussa tulevien hampaiden kohdalla hiiren alkion 11. kehityspäivänä. Hammasjuosteessa erittyy runsaasti eri viestintämolekyylejä sekä transkriptiotekijöitä. Transkriptiotekijöiden ja signaalimolekyylien tehtävänä on mahdollistaa odontogeneesi oraalisessa epiteelissä, ja todennäköisesti siirtää hampaan kehityksen mahdollistava potentiaali epiteelistä oraaliseen mesenkyymiin alkionkehityksen 12. päivänä. Odontogeenisen potentiaalin siirtymisen molekylaarista taustaa ei kuitenkaan tunneta vielä täsmällisesti. (10)

Jo hiiren alkion 8,5. päivänä hammasjuosteen alueella ektodermisissä erittyy PITX2-proteiinia, jota ei havaita muualla alkion ektodermisissä samaan aikaan. Tämän proteiinin on ajateltu olevan merkittävässä roolissa odontogeneesin käynnistymisessä stomodeumissa. (11)

Muita tärkeitä transkriptiotekijöitä hammasjuosteen alueella ovat DLX2, LEF3 sekä p63. Hammasjuosteessa esiintyviä signaalimolekyylejä ovat mm. SHH, BMP2, BMP4, FGF4, ja WNT10B, WNT10A. Nämä signaalimolekyylit jatkavat erittymistä hammasjuosteessa koko hampaan kehityksen ajan, ja tämän tarkoituksena uskotaan olevan odontogeenisen potentiaalin ylläpito mesenkyymissä. (10).

### 2.1.3 Morfogeneesi

Hampaiden morfologian kehitys alkaa hammasjuosteen paikallisista tiivistymistä eli plakodeista. Plakodien alueella ekspressoituu samoja signaalimolekyylejä kuin initiaation aikana, esimerkiksi SHH ja PITX2. Signaalien tunkeutuminen mesenkyymiin aikaansaa mesenkyymien tiivistymisen ja silmun muodostumisen. (6)

Silmujen kärjissä muodostuu primäärinen kiillekyhmy, jonka jakautumattomat solut alkavat erittää signaalimolekyylejä kuten FGF-, BMP- ja WNT-perheiden jäsenet sekä SHH. Monikuspisissa hampaissa muodostuu lisäksi primäärisen kiillekyhmyän jälkeen sekundäärisiä kiillekyhmyjä tulevien kusprien paikoille. Kellovaiheessa signaalimolekyylit aikaansaavat kiille-elimien laskostumisen ja kusprien morfologian muodostumisen. (6).

Kusprien laskostuminen ja muotoutuminen tapahtuvat kellovaiheessa. Kusprien muotoon on useissa tutkimuksissa havaittu vaikuttavan kiillekyhmyistä erittyvä ektodysplasiini-signaaliproteiini (EDA). EDA on TNF-perheen signaalimolekyyli, joka sitoutuu Edar-reseptoriin. Tutkimuksissa, joissa hiiriltä on hiljennetty *EDA*-geeni, on havaittu

kiillekyhmyjen koon pienentyminen. Tämän perusteella on ajateltu EDA:n vaikuttavan kusprien muodostumiseen säätelemällä kiillekyhmyjen kokoa. (12)

EDA:n puutos johtaa ihmisellä hypohidroottiseen ektodermaalisen dysplasiaan (HED). Muiden ektodermaalisten oireiden lisäksi HED:aa sairastavalla muodostuu tyypillisesti vain muutamia hampaita, hampaat ovat kartion muotoiset ja kuspit puuttuvat. Hiirellä on lisäksi havaittu EDA:n aktiivisuuden kasvun johtavan päinvastaisesti kusprien koon kasvuun ja laajentumiseen. (13)

Ektodysplasiinin kanssa päinvastainen vaikutus kruunun morfologiaan on SPRY2, SPRY4 ja SOSTDC1-proteiineilla. SPRY2 ja SPRY4-proteiinit ovat solunsisäisiä FGF-proteiinien negatiivisia palautesäätelijöitä. *SOSTDOC1* koodaama proteiinia on kuvailtu BMP ja WNT-signaaloinnin antagonistiksi. (6) Edellä mainittujen proteiinien puutos johtaa tavallista kompleksisimpiin kruunumorfologioihin. (14, 15)

#### 2.1.4 Solujen erilaistuminen ja soluväliaineen erityis

Dentiini ja kiille syntyvät myöhäisessä kellovaiheessa ameloblastien ja odontoblastien tuottamina epiteelin ja mesenkyymien välisellä rajapinnalla. Kovakudosten syntymistä säätelevät samat mesenkyymien ja epiteelin väliset vuorovaikutukset kuin morfogeneesiä. (10) Kiille ja dentiini muodostuvat korkeimman kusprien kärjestä sekundäärisistä kiillekyhmyistä alkaen ja etenevät kohti kruunun alaosaan. (6)

Kellovaiheessa kiille-elintä ympäröivät kahdenlaiset epiteelisolut; sisempi kiille-epiteeli (IEE, inner enamel epithel) ja ulompi kiille-epiteeli OEE (outer enamel epithel). IEE solut sijaitsevat mesenkymaalista rajapintaa vasten. IEE solut sulkevat myöhemmin sisäänsä myös hammaspapillan solut, joista erilaistuvat odontoblastit sekä hampaan pulpa. OEE solut muodostuvat hammasfollikkelin ulkopinnoille. Myöhemmin OEE solujen

vaikutuksesta syntyvät follikkelista sementoblastit ja parodontaaliligamentti. Yhdessä IEE ja OEE ympäröivät stellate reticulum -soluja (SR) sekä ohutta kerrosta stratum intermedium -soluja (SI). Kiille-elimen keskelle jäävät primäärisen kiillekyhmyn solut. (10)

Lakkivaiheen aikana kiillekyhmyn soluista erittyy WNT10A ja BMP -signaalimolekyylejä mesenkyymiin, jotka aikaansaavat papillasolujen erilaistumisen preodontoblasteiksi. Kellovaiheen aikana preodontoblastit järjestäytyvät tyvikalvolle kohtisuoraan preameloblasteihin nähden. Kun preodontoblastit alkavat erittämään predentiiniä, tyvikalvo hajoaa. (10)

Dentiinin tubulaarinen rakenne syntyy, kun preodontoblastit alkavat erittämään predentiiniä (type I-based predentin) epiteelin ja mesenkyymien välisellä rajapinnalla ja tämä aikaan saa preodontoblastien vaelluksen. Vaeltaessaan preodontoblastit jättävät jälkeensä tubulaarisen solu-ulokkeen, joka erittää non-kollageenisia proteiineja kuten dentiinin sialofosfoproteiinia (DSPP). Nämä odontoblastien lisäkkeet peittyvät lopulta dentiiniin, johon jää jäljelle tubulaarinen rakenne. (10)

Preameloblastien erilaistumisen ameloblasteiksi on ehdotettu tapahtuvan tyvikalvon hajoamisen jälkeen, kun odontoblastien ulokkeet pääsevät suoraan solukontaktiin preameloblastien kanssa. Predentiiniä erittävät odontoblastit lähettävät tällöin parakriinisiä erilaistumista ohjaavia signaaleja preameloblasteille. (16) Ameloblastien erilaistumista ja kiilteen tuotantoa indusoivat erityisesti odontoblasteista peräisin olevat BMP-signaalimolekyylit, tärkeimpänä BMP4. BMP:t indusoivat voimakkaasti myös ameloblastisolujen ameloblastiinin tuotantoa. (17)

### 2.1.5 Juuren kehitys ja hampaan puhkeaminen

Kruunun kehityksen lakki- ja kellovaiheen aikana kiille-elin pidentyy apikaaliseen suuntaan ja ympäröi alla sijaitsevan dentaalisen mesenkyymin. Pidentynyt epiteeli muodostaa kervikaalisen silmukan, jossa IEE ja OEE solut sulkevat väliinsä SR-soluja.

Juuren kehitys alkaa, kun hampaan kruunu on valmis. Tällöin SR-solut näivettyvät pois *SHH* ja *FGF10* -geenien vaimennussäätelyn seurauksena. IEE ja OEE solut tulevat kontaktiin toistensa kanssa ja muodostavat kaksikerroksisen tyviepiteelin, jota kutsutaan Hertwigin epiteliaaliseksi juuritupeksi eli HERSiksi. (10) HERS solut jakautuvat ja johtavat juuren kehitystä. Soluilla on kuitenkin rajallinen kyky jakautua ja kun kapasiteetti on täynnä, juuren kehitys päättyy. (6)

Kuten hampaan kehitys, myös hampaan puhkeaminen leukaluusta on tarkasti geneettisesti säädelty prosessi. Hampaan puhkeamisen säätelyyn vaikuttavat osaltaan myös ympäristötekijät ja näistä yleisimpinä ahtaus, trauma, puhkeamisesta kuten odontooma tai ylilukuinen hammas ja luun uudismuodostuksen häiriö.

Hampaan puhkeamista suuonteloon edeltää tarkasti säädelty hammasta ympäröivän luun uudelleen muotoilu. Puhkeamisprosessi voidaan jakaa viiteen eri vaiheeseen: 1. pre-puhkeamisvaihe 2. luun sisäinen vaihe 3. limakalvoon tunkeutumisen vaihe 4. pre-okklusaalinen vaihe ja 5. post-okklusaalinen vaihe.

Puhkeamista edeltävä pre-puhkeamisvaihe kestää hampaan kehityksen initiaatiosta siihen asti, kun kruunun kehitys on valmis. Pre-puhkeamisvaiheessa hammas on melko stabiilissa tilassa leukaluun sisällä. Luun sisäisen vaiheen aikana hampaan puhkeaminen alkaa. Yhtä aikaa juuren kehityksen alkamisen kanssa hampaan follikkelin koronaalinen osa aikaan saa osteoklastiaktiivisuutta, joka aikaan saa hampaan kruunun siirtymisen kohti alveoliluun marginaalista reunaa. Seuraavissa vaiheissa tapahtuu limakalvon läpäisy ja hampaan puhkeaminen purentakorkeuteen. (18)



## 2.2 Hammaspuutokset

Hammaspuutokset jaotellaan hypodontiaan ja oligodontiaan. Usein erotellaan myös erilliset hammaspuutokset ja syndroomien yhteydessä esiintyvät puutokset. Syndroomien lisäksi hammaspuutokset voivat liittyä myös suu- ja kitalakihalkioihin. Hypodontia on vakiintunut tarkoittamaan 5 tai harvemman hampaan puutosta ja oligodontia 6 tai useamman hampaan puutosta, viisaudenhampaita lukuun ottamatta. Termiä anodontia käytetään kuvaamaan harvinaista täydellistä hammaspuutosta. (19)

Hammaspuutosten yleisyys väestössä vaihtelee maanosien välillä. Hypodontia on huomattavasti oligodontiaa yleisempää. Pohjois-Amerikan valkoisessa väestössä hammaspuutoksia esiintyy noin 3,9 %:lla. Euroopassa vastaavasti hammaspuutoksia esiintyy noin 5,5 %:lla ja kiinalaisessa väestössä jopa 6,9 %:lla. (2)

Maitohampaiden synnynnäinen puutos on huomattavasti pysyvien hampaiden puutosta harvinaisempaa. Tutkimuksissa on osoitettu maitohampaiden puutoksia esiintyvän alle 1 % väestöstä eri maanosissa. Useimmiten puuttuva hammas on yläleuan lateraalinen inkisiivi. Poikkeuksellisen paljon maitohampaiden puutoksia on Japanissa, jossa maitohampaiden puutoksia on jopa 2,4 % väestöstä. (20)

Pysyissä hampaissa erillisenä esiintyvää hypodontiaa esiintyy 3,4-10 % väestöstä. Suomalaisessa tutkimuksessa (21) hypodontian yleisyydeksi todettiin 8 %. Viisaudenhampaita puuttui em. tutkimuksen mukaan 71 %:lla potilaista, joilla on todettu synnynnäinen hypodontia. Syndroomasta riippumattoman oligodontian yleisyys vaihtelee eurooppalaisten tutkimusten (22, 23) mukaan 0,08-0,16 % välillä.

Kaikkein yleisimmin puuttuva hammas on alaleuan toinen premolaari, joita puuttuu noin 41 %:lta potilailta, joilla on todettu hammaspuutoksia. Tämän jälkeen yleisimpiä puuttuvia hampaita ovat yläleuan lateraalinen inkisiivi (22,9 %) ja toinen premolaari

(21%). Kaikkein harvinaisinta on keskimmäisten yläinkisiivien puutos (0,2%). (2). Hypodontiaan ja oligodontiaan liittyy usein myös usein muiden hampaiden muotoon ja kokoon liittyviä muutoksia, kuten tappimaisia tai kartiomaisia hampaita ja taurodontiaa.

Synnynnäisten hammaspuutosten etiologia on useimmiten geneettinen. Useiden eri geenien on tunnistettu aiheuttavan sekä ektodermaalisia syndroomia, että isoituja puutoksia. Geneettisten syiden lisäksi synnynnäisiä hammaspuutoksia voivat aiheuttaa ympäristötekijät. Kirjallisuudessa hammaspuutoksia aiheuttaviksi ympäristötekijöiksi on mainittu mm. traumat, kirurgiset toimenpiteet leukojen alueella, syöpähoidot, ympäristömyrkyt kuten dioksiidi ja erityisesti aiemmin äidin raskauden aikainen talidomidin käyttö. (20)

### 2.3 Hammaspuutosten genetiikka

Nykyisin tiedetään sekä hammaspuutoksia aiheuttavien syndroomien että erillisten hammaspuutosten olevan useimmiten lähtöisin perinnöllisistä geneettisistä mutaatioista. Periytymistä on tutkittu mm. kaksostutkimusten avulla, sekä tutkimalla hammaspuutosten esiintyvyyttä perheissä tai populaatioissa. Viime vuosikymmeninä periytyvyyttä on tutkittu sekvensoimalla kohdegeenejä ja tutkimalla mutaatioita hiirimalleilla. (19)

Vakavien oligodontiatapausten sekä syndroomiin liittyvien hammaspuutosten perinnöllisyys tunnetaan täsmällisemmin kuin yleisempien hypodontioiden periytyvyys. Näissä tapauksissa on yleensä kyseessä autosomaalinen dominantti periytyvyys. Hypodontian periytyvyydestä on tutkimuksissa ehdotettu autosomaalista dominanttia periytyvyyttä epätäydellisellä penetranssilla sekä polygeenistä periytymistä. (19)

Useissa kaksostutkimuksissa on havaittu ditsygoottisten kaksosten ilmiöiden hammaspuutosten suhteen vaihtelevan enemmän kuin monotsygoottisten kaksosten ilmiöt. Kuitenkin identtisestä geeniperimästä riippumatta myös monotsygoottisten kaksosten hampaiston ilmiöt vaihtelevat. Ilmiöiden vaihtelevuus identtisillä kaksosilla voi selittyä mutaatioiden alhaisella penetranssilla ja vaihtelevalla geenien ilmentymisellä. (19)

Vakavien hammaspuutosten ja syndroomiin liittyvien hammaspuutosten geenimutaatioita on tutkimuksissa tunnistettu useita. Tunnistetut geenit säätelevät hampaan kehitystä tuottamalla hampaan kehityksen aikaisten viestintäreittien proteiineja sekä näitä sääteleviä transkriptiotekijöitä. Erillisiin hammaspuutoksiin liittyviä geenejä ovat *MSX1*, *PAX9*, *AXIN2*, *LRP6*, *EDA*, *EDARADD*, *EDAR* ja *WNT10A*. (1, 19) Näistä geeneistä *WNT10A* ja *EDA*-reitin geenit on yhdistetty myös oireyhtymiin.

Samojen geenien eri mutaatioita on tutkittu myös lievempien ja yleisempien hypodontian ilmiöiden aiheuttajana. *MSX1*, *PAX9* ja *AXIN2* -geenien koodaavilta alueilta ei ole löydetty mutaatioita, joita voitaisiin yhdistää lievempiin inkisiivi-premolaari -hypodontioihin. Resessiivisesti periytyvien *WNT10A* ja *EDAR* -geenien mutaatioiden on tutkimuksissa havaittu aiheuttavan heterotsygootteina lievempiä hypodontian ilmiöitä. Kuitenkin nämä mutaatiot selittävät vain pienen osan tutkituista suomalaisten hypodontiapotilaiden hammaspuutoksista. (1)

Arte et al. 2013 (1) tutkimuksessa sekvensoitiin 127 suomalaisen hammaspuutoksista kärsivän, muutoin terveen henkilön DNA-näyte 9 kohdegeenin osalta, joista 32:lta löytyi kaksialleelinen tai heterotsygoottinen mutaatio *WNT10A*-geenistä. Tutkituista geeneistä *WNT10A*-mutaatio löytyi yhteensä 23 %:lta kaikista tutkituista henkilöistä ja 35 %:lta heistä, joilla oli oligodontia. Tämä tekee *WNT10A*:stä kaikkein merkittävimmän tutkimuksessa tutkituista hammaspuutoksiin liittyvistä geeneistä.

Proposituksilla oli yhteensä 9 erilaista *WNT10A*-geenin mutaatiota. Tutkimuksessa havaittiin *WNT10A*-geenin heterotsygoottisten ja bialleellisten mutaatioiden vastaavaan ilmiänsun vakavuudeltaan monissa tapauksissa toisiaan. Näissä tapauksissa on mahdollista, että heterotsygooteilla potilailla on lisäksi vielä toinen tutkimatonta mutaatio.

Ilmiänsultaan tutkittujen potilaiden hammaspuutokset noudattelivat pääosin tyyppillistä jakaumaa. Yleisimmin puuttui yläleuan lateraalinen inkisiivi tai alaleuan toinen premolaari. Bialleellisen mutaation potilailla myös kulmahampaiden, ensimmäisten premolaarien ja toisten molaarien puutos oli suhteellisen yleistä. Tutkituista henkilöistä 11:sta oli bialleellinen mutaatio ja vakava oligodontia. Keskimäärin näiltä henkilöiltä puuttui 14,4 hammasta (mukaan lukien viisaudenthampaat).

Arzoo et al.2013 (24) väestöpohjainen 102 ruotsalaisen henkilön tutkimus päättyi samankaltaiseen lopputulemaan. Kaikista tutkituista henkilöistä 28:lta löytyi *WNT10A*-mutaatio. Propositukset olivat hammaspuutoksia lukuun ottamatta terveitä. Keskimäärin henkilöiltä puuttui 8,2 hammasta. Tutkimuksen hammaspuutosten lukumäärät eivät sisällä viisaudenthampaiden puutoksia.

Tutkimuksessa proposituksilta löytyi 6 erilaista *WNT10A*-mutaatiota. Henkilöiltä, joilta löytyi *WNT10A*-mutaatio, puuttui keskimäärin 8,5 hammasta. Heterotsygooteilta puuttui 6,8 hammasta ja niiltä, joilla oli bialleellinen mutaatio, puuttui keskimäärin 11,1 hammasta. Myös tässä tutkimuksessa *WNT10A* oli merkittävin hammaspuutoksia aiheuttava geeni.

Yleisimmin puuttuvat hampaat olivat toiset premolaarit, ja tämän jälkeen ensimmäiset premolaarit. Kuitenkin bialleellisilla proposituksilla myös molaarien ja alaleuan keskimmäisten inkisiivien puutos oli suhteellisen yleistä heterotsygooteihin verrattuna. Yhdeltäkään tutkitulta ei kuitenkaan puuttunut yläleuan keskimmäisiä inkisiivejä.

Van den Boogaard ym. (2012) (4) tutki yhteensä 34 henkilöä, joilla oli todettu 6 tai useamman hampaan erillinen hammaspuutos ja 17 potilasta, joilla oli hammaspuutosten lisäksi myös muita ektodermaalaisia malformaatioita. Tutkittujen henkilöiden verinäytteistä tehtiin DNA-analyysit 5 kohdegeenin osalta; *WNT10A*, *MSX1*, *PAX9*, *IRF6* ja *AXIN2*.

Erillisten hammaspuutosten ryhmässä 56 % tutkituista henkilöistä kantoi *WNT10A* -mutaatiota. 5 henkilöä kantoi muiden kohdegeenien mutaatiota (*MSX1*, *PAX9* ja *AXIN2*). Tutkimuksessa ei havaittu tiettyä kaavaa hammaspuutoksissa, joka erottaisi *WNT10A*-mutaation kantajat yleisestä erillisten hammaspuutosten populaatiosta. Yleisimmin puuttuvat hampaat olivat viisaudenhampaat sekä yläleuan toiset premolaarit.

Keskimäärin *WNT10A* -geenin kantajilta puuttui erillisten puutosten ryhmässä 15,6 hammasta ja syndroomapotilaiden ryhmässä 15,4 hammasta (mukaan lukien viisaudenhampaat). Tutkimukseen oli kuitenkin valittu jo lähtöasetelmassa ainoastaan oligodontiapotilaita.

Oligodontian taustalta tutkimuksessa löytyi sekä heterotsygootteja, yhdistelmäheterotsygootteja että homotsygootteja mutaatioita. Tietyllä mutaatiolla tai hetero/homotsygoottisuudella ei havaittu yhteyttä ektodermaalisten oireiden esiintyvyyteen tai puuttumiseen. Yksiselitteistä yhteyttä ei voitu todeta siis *WNT10A*-genotyyppin ja puuttuvien hampaiden lukumäärän, sijainnin tai muiden ektodermaalisten erityispiirteiden välillä.

## 2.5 Hammaspuutoksia aiheuttavat syndroomat

Ektodermaalisia dysplasioita tunnetaan tänä päivänä yli 170 erilaista. Sairauksia luokitellaan sekä ilmiänsun, että nykyisin myös genotyypin perusteella. Luokittelun haasteena on oirekuvien monimutkaisuus ja osittainen päällekkäisyys. Myös eri syndroomien molekulaarisessa taustassa vaikuttavat usein samat geenit. (25)

Ektodermaalisten dysplasioiden ilmiänsun tunnusmerkkeinä ovat kehityshäiriöt ektodermaalisissa elimissä. Tyypillisesti kehityshäiriöitä esiintyy kynsissä, hiuksissa, hampaissa, hikirauhasissa ja ihossa.

*WNT10A*-geenin mutaatio on liitetty myös useisiin ektodermaalisia oireita aiheuttaviin syndroomiin. Näihin yleisimpinä kuuluvat ektodermaalisen dysplasian hypohidroottinen muoto (HED), odonto-Onycho-dermaalinen dysplasia (OODD) ja Schöpf-Schulz-Passarge-syndrooma (SSPS)(26)

saatko tuon reviewed in > katsaus tai kokonaan pois

Näiden syndroomien kliiniset löydökset ovat erittäin heterogeenisiä ja sekä homotsygoottiset että heterotsygoottiset *WNT10A*-mutaatiot on yhdistetty em. sairauksiin. (26) Seuraavissa kappaleissa on kuvattu näiden syndroomien periytyvyyttä ja yleisimpiä kliinisiä oirekuvia.

### 2.5.1 Hypohidroottinen ektodermaalinen dysplasia (HED)

Hypohidroottisen ektodermaalisen dysplasian tyypilliset piirteet ovat hikoilun puute, hiusten ja ihokarvojen epänormaalin harva kasvu ja hammaspuutokset. Oireet tulevat esiin jo varhaislapsuudessa ohuina vaaleina hiuksina, puuttuvina hampaina ja hikoilun puuttumisesta johtuvina hypertermia-kohtauksina. Fyysinen kasvu ja psyykinen kehitys on tavallisesti normaalin rajoissa. (27)

Klassinen HED voidaan diagnosoida pelkkien kliinisten oireiden perusteella. Geneettisesti sen taustalta löytyy hemitsygoottinen mutaatio *EDA*-geenissä tai bialleellinen mutaatio *EDAR*, *EDARADD* tai *WNT10A* -geeneissä. Lievemmat muodot HED:sta voivat johtua myös em. geenien heterotsygoottisista mutaatiosta. (27)

Suurin osa sairastuneista yksilöistä kantaa X-kromosomaalisesti periytyvää sairauden muotoa. Lisäksi HED voi periytyä myös autosomaalisesti dominoivasti tai resessiivisesti. *WNT10A*-geeni selittää 5-6 % hypohidroottisista ektodermaalisista dysplasiasta, ja se periytyy autosomaalisesti resessiivisesti. (27)

#### 2.5.2 Odonto-onycho-dermaalinen dysplasia (OODD)

OODD on harvinainen ektodermaalinen sairaus, jonka tyypilliset kliiniset oireet ovat vakava oligodontia, kynsien dysplasia ja kämmenien ja jalkapohjien hyperkeratoosi, kuiva iho ja jalkojen ja kämmenien liukahikoilu. Potilailla on tavattu myös sileää kieltä, josta puuttuu makunystyröitä. OODD periytyy autosomaalisesti resessiivisesti, ja sen aiheuttavat *WNT10A*-geenin bialleeliset mutaatiot. (28)

#### 2.5.3 Schöpf-Schulz-Passarge-syndrooma (SSPS)

Schöpf-Schulz-Passarge on harvinainen ektodermaalinen syndrooma, kuten OODD. Kliinisiin ektodermaalisiin oireisiin kuuluvat jalkapohjien ja kämmenien hyperkeratinisoituminen, hypodontia, hiusten ja ihokarvojen puutos, kynsien dysplasia sekä erityisenä piirteenä silmäluomien hikirauhasten kystat. SSPS periytyy autosomaalisesti resessiivisesti, ja sen taustalta on löydetty useita *WNT10A*-geenin mutaatiota, jotka osittain ovat päällekkäisiä OODD:aa aiheuttavien mutaatioiden kanssa. (29)

### 3 TUTKIMUSAINESTO JA -MENETELMÄT

Kirjallisuuskatsaukseen kerättiin tutkimusaineisto vuosina 2007 – 2018 julkaistuista tutkimusartikkeleista, jotka käsittelivät *WNT10A*-mutaatiota potilasaineistossa ja sisälsivät täsmällistä tietoa mutaation aiheuttamista hammaspuutoksista. Kerätyt tiedot hammaspuutoksista olivat, kuinka monta hammasta potilaalta puuttui ja mahdollisesti informaatiota siitä, mitkä hampaat puuttuivat. Tutkimusartikkelit haettiin Ovid Medline -tietokannasta. Hakusanoina käytettiin termejä "WNT10A AND (TOOTH OR TEETH OR ECTODERMAL)".

Yhteensä katsauksessa on mukana 44 tutkimusartikkelia. Suurimmat potilasjoukot olivat artikkeleissa Arte et al. 2013 127 henkilöä, Arzoo et al. 2013 102 henkilöä, Bohring et al. 2009 46 henkilöä, Cluzeau et al. 65 henkilöä ja Van den Bogaard et al. 2012 34 henkilöä. Täydellinen lista mutaatioita kuvaavista artikkeleista on liitteenä 1.

Artikkeleista taulukoitiin (taulukko 1, Liite 2) kaikki eri mutaatiot proposituksilla ja näiden sukulaisilla, mutaatioiden vaikutukset proteiinirakenteeseen, hammaspuutosten lukumäärä ja puuttuvien hampaiden tiedot, mikäli informaatio oli saatavissa. Lisäksi eriteltiin, onko kyseessä syndroomaan liittyvä hammaspuutos vai erillisenä esiintyvä puutos.

Taulukosta 1 laskettiin, kuinka usealla proposituksella ja sukulaisella tietty mutaatio esiintyi ja kuinka monta hammasta näiltä keskimäärin puuttui. Lisäksi eriteltiin hammaspuutosten lukumäärät syndroomapotilailla ja erillisten puutosten potilailla. Näistä laskettiin edelleen puutokset bialleelisissa mutaatioissa sekä homo- ja heterotsygoottisissa mutaatioissa. Hammaspuutosten keskiarvot laskettiin niiltä henkilöiltä, joilta puuttui vähintään 1 hammas. Taulukossa 2 (liite 3) on laskettu kaikille mutaatioille edellä mainitut arvot eritellen propositukset sukulaisista.



Lisäksi taulukon 1 tiedoista laskettiin yhteenveto, kuinka paljon tiettyjä hampaita proposituksilta ja sukulaisilta puuttui lukumäärällisesti ja prosentuaalisesti. Nämä laskettiin kaikille *WNT10A*-mutaatioille eritellen homotsygootit ja bialleeliset mutaatiot. Nämä tulokset on esitetty liitteessä 4.

## 4 TULOKSET

Mutaatioita kuvaavista artikkeleista löydettiin yhteensä 52 eri *WNT10A*-mutaatiota 413 propositukselta ja 288 sukulaiselta. Kaikista yleisin mutaatio proposituksien ja sukulaisten joukossa oli c.682T>A (p.F228I), joka löytyi yhteensä 186 propositukselta ja 128 sukulaiselta. Keskimäärin proposituksilta puuttui 11 (pl. viisaudenhampaat) hammasta. 186 proposituksella 120:llä oli erillinen hammaspuutos. 60 proposituksella oli hammaspuutoksia aiheuttava syndrooma.

Heterotsygoottiset, homotsygoottiset ja yhdistelmäheterotsygootit mutaatiot olivat lähes yhtä yleisiä c.682T>A mutaation genotyyppejä proposituksilla, joilla oli erillisiä hammaspuutoksia. Propositusten sukulaisilla, joilla oli erillisiä hammaspuutoksia, heterotsygootti genotyyppi oli tavallisin. Sekä syndroomaa sairastavilla proposituksilla, että heidän sairailta sukulaisillaan yhdistelmäheterotsygootti genotyyppi oli selvästi yleisin.

Seuraavaksi yleisin mutaatio proposituksilla oli c.321C>A (p.C107\*). Hampaita proposituksilta puuttui keskimäärin 16 (pl.viisaudenhampaat). Yhdistelmäheterotsygootti genotyyppi oli tavallisin proposituksilla sekä erillisten hammaspuutosten ryhmässä että syndroomaa sairastavilla. Sukulaisilla heterotsygootti genotyyppi oli yleisin henkilöillä, joilla oli erillisiä hammaspuutoksia, kun taas syndroomaa sairastavilla yleisin genotyyppi oli yhdistelmäheterotsygootti.

Tämän jälkeen yleisimmät mutaatiot olivat c.637G>A (p.G213S), 33 propositusta, c.511C>T (p.R171C) 14 propositusta ja c.337C>T (p.R113C) 11 propositusta. Hampaita näissä mutaatioissa puuttui keskimäärin 7, 9 ja 8 (pl. viisaudenhampaat), em. järjestyksessä. Nämä mutaatiot liittyivät lähinnä erillisiin hammaspuutoksiin. Ainoastaan mutaation c.637G>A propositusten joukossa oli 3 syndroomaa sairastavaa henkilöä, joista 2 yhdistelmäheterotsygoottia. Kaikissa muissa mutaatioissa propositusten määrä oli alle 10.

Yhteensä 122 heterotsygoottisen genotyypin proposituksilta ja näiden sukulaisilta oli saatavilla täsmällistä tietoa, kuinka monta ja mitä hampaita puuttui. Vastaavat tiedot saatiin kerättyä myös 119 bialleellisen genotyypin propositukselta ja sukulaiselta.

Mutaatioita kuvaavissa artikkeleissa heterotsygoottisilta erillisten hammaspuutostenpotilailta (sukulaiset ja propositukset) puuttui keskimäärin 8,4 hammasta. Vaihteluväli oli suuri 1 – 23 hammasta. Heterotsygooteilla syndroomaa sairastavilla potilailla (sukulaiset ja propositukset) hampaita puuttui keskimäärin 13,8 vaihteluvälin ollessa 4 – 19. Bialleelisilla erillisten puutosten potilailla (sukulaiset ja propositukset) hampaita puuttui keskimäärin 14,1 (vaihteluväli 1 – 28) ja syndroomapotilailla (sukulaiset ja propositukset) 18,3 (vaihteluväli 2-28).

Joissakin tapauksissa myös heterotsygoottiset mutaatiot aiheuttivat siis ilmiänsuhtaan vakavaa oligodontiaa. Mostowska et al. 2013 artikkelissa (30) 7 heterotsygootilta tutkimuspotilaalta, joilla ei ollut tunnettua syndroomaa, puuttui keskimäärin 10 hammasta. Mutaatiot olivat kaikkein yleisimpiä mutaatiota p.F228I, C107\* ja R113C sekä vain 1 potilaalla esiintynyt A315A. Myös Abid M.F et al. 2018 perheen kolmella sisaruksella oli heterotsygootti p.C107\* mutaatio ja hammaspuutosten lukumäärä oli keskimäärin 18.

Kun otetaan huomioon ainoastaan suurimman potilasryhmän mutaatiot p.F228I ja p.C107\* saadaan erillisissä hammaspuutoksissa bialleelisten mutaatioiden hammaspuutosten lukumääräksi 12.5 ja heterotsygooteille 6.5. Tämä vastaa aiemmissa tutkimuksissa havaittua jakaumaa heterotsygoottien ja bialleelisten potilaiden kesken. Arzo et al. 2013 tutkimuksessa bialleelisten potilaiden hammaspuutosten keskiarvo oli 11.1 ja heterotsygoottisten 7.7 (pl. viisaudenhampaat). Arte et al. 2013 vastaaviksi luvuiksi saatiin 14.4 ja 10.4 (ml. viisaudenhampaat).

Syndroomien yhteydessä havaittiin samanlainen jakauma heterotsygoottisten ja bialleelisten mutaatioiden välillä. Bialleelisissa mutaatioissa hampaita puuttui p.F228I ja C107\* mutaatioissa keskimäärin 15.8. Heterotsygooteilla syndroomapotilailla hampaita puuttui keskimäärin 5.8. Täytyy kuitenkin huomioida heterotsygoottisten syndroomien suhteellinen harvinaisuus. Potilaita, joilla on bialleelinen mutaatio ja syndrooma, oli kahdessa yleisimmässä mutaatioissa yhteensä 149, kun taas heterotsygoottisia syndroomapotilaita oli katsauksen artikkeleissa vain 31.

Yleisimmin puuttuvat hampaat molemmissa genotyypeissä olivat alaleuan toiset premolaarit (56,6% – 76,9 %). Seuraavaksi yleisimmät puuttuvat hampaat olivat molemmissa genotyypeissä yläleuan lateraaliset inkisiivit (46,7 % – 50 %). Bialleelisissa mutaatioissa alaleuan keskimmäiset ja lateraaliset inkisiivit puuttuivat suhteellisen useilta potilailta (48,7 – 63,9 %) kun taas heterotsygooteissa mutaatioissa alaleuan inkisiivien puutos oli tätä harvinaisempaa (18 % – 23,8 %).

Bialleelisissa mutaatioissa harvimmin puuttuivat yläleuan keskimmäiset inkisiivit (10,9 %). Tämän jälkeen vähiten puuttui yläkuutosia (24,4 – 26,9 %). Muutoin kaikkia hampaita puuttui potilailta suhteellisen paljon. Esimerkiksi d. 23 puuttui 46,2 %:lta bialleelisen mutaation potilaista, kun taas heterotsygooteilla tämä hammas puuttui ainoastaan 5,7 %:lta potilaista.

Heterotsygooteissa mutaatioissa hampaiden puutoksissa oli selvemmät erot. Keskimmäiset yläinkisiivit puuttuivat ainoastaan 2,5 – 3,3 %:lta potilaista. Tämän jälkeen vähiten puuttui kuutosia ja alaleuan kulmahampaita. Toiset poskihampaat puuttuivat noin viidennekseltä potilaita ja yläkulmahampaat noin joka neljänneltä.

Maitohampaiden puutoksista oli harvoin saatavilla tietoa. Muutamissa raportoiduissa tapauksissa useimmiten puuttuivat kuitenkin yläleuan lateraaliset inkisiivit.

## 5 POHDINTA

Kirjallisuuskatsauksen tulokset vahvistavat jo useissa tutkimusartikkeleissa esitettyä johtopäätöstä, jonka mukaan heterotsygoottiset muodot *WNT10A*-mutaatioista aiheuttavat usein ilmiasultaan lievempää inkisiivi-premolaari -hypodontiaa, kun taas bialleelisten tai monigeenisten mutaatioiden ilmiasut ovat usein vakavampia puutosten lukumäärien suhteen ja puuttuvat hampaat voivat olla mistä hammasryhmästä tahansa. Useimmiten puuttuvat hampaat ovat kuitenkin myös vakavissa ilmiasuissa alainkisiivejä ja premolaareja (pl.viisaudenhampaat), ja kaikkein vähiten näiltä proposituksilta ja heidän sukulaisiltaan puuttui keskimmäisiä yläinkisiivejä ja pysyviä kuutosia. Tämä noudattaa yleisesti hyväksyttyä mallia hammaspuutosten yleisyyksistä (2).

Kirjallisuuskatsauksen tulosten perusteella näyttää siltä, että myös heterotsygootti mutaatio aiheuttaa joissakin tapauksissa vakavampaa oligodontiaa, erityisesti syndroomien yhteydessä. Kuitenkaan pois ei voida sulkea myöskään toisen tunnistamattoman mutaation myötävaikutusta hammaspuutoksiin.

Artikkelissa Arte et al. 2013 (1) *WNT10A* mutaation kanssa yhdessä esiintyi *EDARADD*-geenin mutaatio. *EDARADD* geenin koodaama proteiini osallistuu ektodermaalisten elinten kehityksen aikana signaalireittien säätelyyn. Samoin artikkelissa He et al. 2013 (mutaatioartikkeli 17) tutkituilta potilailta löytyi ektodysplasiinia koodaavasta *EDA* -geenistä toinen mutaatio *WNT10A* -mutaation lisäksi. Kuten potilailta, joilta on löydetty yksi hammaspuutoksiin vaikuttava mutaatio, myös monigeenisissä mutaatioissa ilmiasut ovat hyvin vaihtelevia lievästä hypodontiasta täydelliseen anodontiaan.

Katsauksen artikkeleissa on proposituksilta valikoitu tutkittavaksi pieni määrä kohdegeenejä. Tämän ulkopuolelle jää valtaosa hampaiden kehitykseen vaikuttavista geeneistä, ja myös kohdegeenien säätelyaluemutaatiot jäävät selvittämättä. Perimän

lisäksi tutkituilta hammaspuutospotilailta ei voida sulkea ympäristötekijöiden vaikutusta hammaspuutoksiin pois.

Bohring et al. 2009, Guazarotti et al. 2017 ja Vink et al. 2014 artikkeleissa useissa perheissä proposituksilla oli bialleellinen mutaatio, johon liittyi ektodermaalinen syndrooma, ja propositusten sukulaisilla taas heterotsygoottinen mutaatio ja heillä yksittäisiä hammaspuutoksia tai täysilukuinen hampaisto. Aiemmin on jo tiedetty, että samat geenit aiheuttavat sekä erillisiä hammaspuutoksia että syndroomia bialleellisena muotona. Tästä kaavasta on kuitenkin myös useita poikkeuksia, ja selvää on, että läheskään kaikki potilaat, joilla on bialleellinen mutaatio eivät sairasta syndroomaa. Vielä ei tiedetä, miksi joissakin potilastapauksissa samat mutaatiot aiheuttavat laajoja ektodermaalisia oireita, kun taas toisissa mutaation patogeenisyys rajoittuu kehittyviin hampaisiin.

Kirjallisuuskatsauksessa nousi esiin myös mutaatioiden kirjon maantieteellinen vaihtelevuus. Japanilaisissa, kiinalaisissa ja taiwanilaisissa populaatioissa ei havaittu tutkituissa potilaissa lainkaan länsimaisissa populaatioissa yleisimpiä mutaatioita p.F228I ja p.C107\*. Näissä itäaasialaisissa tutkimuksissa yleisin mutaatio oli p.G213S, joka oli vastaavasti hyvin harvinainen länsimaalaisilla potilailla.

Gnomad-tietokannan ([gnomad.broadinstitute.org](http://gnomad.broadinstitute.org)) statistiikka eri mutaatioiden alueellisesti frekvenssistä tukee katsauksen havaintoa. p.F228I mutaation frekvenssi eurooppalaisessa väestössä (pl. suomalaiset) on 0.02095, suomalaisessa väestössä hieman matalampi 0.004835 ja itäaasialaisessa väestössä esiintymisfrekvenssi on 0.000. Myös p. C107\* mutaation esiintymisfrekvenssi on suurin eurooppalaisessa väestössä 0.001294 ja hieman tätä matalampi suomalaisessa väestössä 0.000119. Itä- ja Etelä-Aasiassa myös tämän mutaation esiintymisfrekvenssi on 0.000. Itä-Aasiassa yleinen p.G213S esiintyy Itä-Aasiassa frekvenssillä 0.02840, eurooppalaisessa väestössä frekvenssi on 0.00003120 ja suomalaisessa väestössä 0.000.

Keskimäärin p.G213S potilailta puuttui 6 hammasta, sekä mutaation suhteen heterotsygooteilta että bialleelisilta. Monissa tapauksissa hammaspuutokset noudattelivat tyypillistä inkisiivi-premolaarihypodontiaa, mutta suhteellisen usein kaikissa mutaatioryhmissä puuttuivat myös yläleuan kulmahampaat. Myös harvinaista yläinkisiivien puutosta esiintyi monigeenisissä mutaatioissa, joissa toinen mutaatio oli G213S (He et al. 2013).

## 6 JOHTOPÄÄTÖKSET

Kirjallisuuskatsauksen perusteella näyttää selvältä, että ainakin yleisimmissä *WNT10A*-mutaatioissa bialleeliset ja homotsygootit mutaatiot aiheuttavat tavallisesti vakavamman hammaspuutoksen, kuin heterotsygootit mutaatiot. Heterotsygootti mutaatio esiintyy myös useammin tyypillisenä inkisiivi-premolaari -hypodontiana, kun taas bialleelisiin mutaatioihin yhdistyy myös molaarien ja kulmahampaiden puutoksia.

Mutaatioiden maantieteellinen jakautuminen on huomattavaa. Länsimaissa yleisimmät *WNT10A*-mutaatiot katsauksen tutkimuksissa ovat p.F228I ja p.C107\* kun taas Itä-Aasian yleisin mutaatio on p.G213S.

Kun hammaspuutospotilaiden geneettistä taustaa tutkitaan, edellä mainitut asiat potilaan ilmiasussa ja maantieteellisessä taustassa on hyvä ottaa huomioon. Myös esimerkiksi perinnöllisyysneuvontaa annettaessa on huomionarvoista vakavien oligodontioiden ja syndroomien korkeampi esiintyvyys bialleelisilla potilailla. *WNT10A*-geenin yleisimpien mutaatioiden penetranssi kuitenkin vaihtelee huomattavasti potilasryhmien välillä, joten ilmiasun ennustaminen genotyypin perusteella on enemmänkin suuntaa antavaa. Todennäköistä myös on, että hammaspuutosten takana on usein monien eri geenien mutaatioiden yhteisvaikutus, ympäristötekijöitä unohtamatta.



## LÄHDELUETTELO

1. Arte S, Parmanen S, Pirinen S, Alaluusua S, Nieminen P. Candidate gene analysis of tooth agenesis identifies novel mutations in six genes and suggests significant role for WNT and EDA signaling and allele combinations. PLoS ONE [Electronic Resource]. 2013;8(8):e73705.
2. Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FPGM, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. Community Dentistry & Oral Epidemiology. 2004;32(3):217-26.
3. Song S, Zhao R, He H, Zhang J, Feng H, Lin L. WNT10A variants are associated with non-syndromic tooth agenesis in the general population. Human Genetics. 2014;133(1):117-24.
4. van den Boogaard M-J, Craton M, Bronkhorst Y, van der Hout A, Hennekam E, Lindhout D, et al. Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. Journal of medical genetics. 2012;49(5):327-31.
5. Salvi A, Giacomuzzi E, Bardellini E, Amadori F, Ferrari L, De Petro G, et al. Mutation analysis by direct and whole exome sequencing in familial and sporadic tooth agenesis. International journal of molecular medicine. 2016;38(5):1338-48.
6. Jernvall J, Thesleff I. Tooth shape formation and tooth renewal: evolving with the same signals. Development (Cambridge, England). 2012;139(19):3487-97.
7. Hannu Sariola MF, Tapio Heino, Jukka Jernvall, Juha Partanen, Kirsi Sainio, Marjo Salminen, Irma Thesleff, Kirsi Wartiovaara. Kehitysbiologia: Duodecim; 2015.
8. 24.7.2019. [http://www.solunetti.fi/fi/kehitysbiologia/hampaan\\_kehitys/](http://www.solunetti.fi/fi/kehitysbiologia/hampaan_kehitys/).
9. Tamura M, Nemoto E. Role of the Wnt signaling molecules in the tooth. Jpn Dent Sci Rev. 2016;52(4):75-83.
10. Balic A, Thesleff I. Tissue Interactions Regulating Tooth Development and Renewal. Current Topics in Developmental Biology.115:157-86.
11. Mucchielli ML, Mitsiadis TA, Raffo S, Brunet JF, Proust JP, Goridis C. Mouse Otlx2/RIEG expression in the odontogenic epithelium precedes tooth initiation and requires mesenchyme-derived signals for its maintenance. Developmental Biology.189(2):275-84.

12. Mikkola ML. Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2009;149A(9):2031-6.
13. Kangas AT, Evans AR, Thesleff I, Jernvall J. Nonindependence of mammalian dental characters. *Nature*. 2004;432(7014):211-4.
14. Klein OD, Minowada G, Peterkova R, Kangas A, Yu BD, Lesot H, et al. Sprouty genes control diastema tooth development via bidirectional antagonism of epithelial-mesenchymal FGF signaling. *Dev Cell*. 2006;11(2):181-90.
15. Kassai Y, Munne P, Hotta Y, Penttilä E, Kavanagh K, Ohbayashi N, et al. Regulation of Mammalian Tooth Cusp Patterning by Ectodin. *Science*. 2005;309(5743):2067-70.
16. Slavkin HC, Bringas P, Jr. Epithelial-mesenchyme interactions during odontogenesis. IV. Morphological evidence for direct heterotypic cell-cell contacts. *Developmental Biology*. 50(2):428-42.
17. Wang X-P, Suomalainen M, Jorgez CJ, Matzuk MM, Werner S, Thesleff I. Follistatin Regulates Enamel Patterning in Mouse Incisors by Asymmetrically Inhibiting BMP Signaling and Ameloblast Differentiation. *Developmental Cell*. 2004;7(5):719-30.
18. Kreiborg S, Jensen BL. Tooth formation and eruption – lessons learnt from cleidocranial dysplasia. *European Journal of Oral Sciences*. 2018;126(S1):72-80.
19. Nieminen P. Genetic basis of tooth agenesis. *Journal of Experimental Zoology Part B Molecular & Developmental Evolution*. 2009;312B(4):320-42.
20. Arte S, kirjoittaja. Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia. Helsinki: [S. Arte]; 2001.
21. Haavikko K. Hypodontia of permanent teeth. An orthopantomographic study. *Suom Hammaslaak Toim*. 1971;67(4):219-25.
22. Rolling S, Poulsen S. Oligodontia in Danish schoolchildren. *Acta Odontol Scand*. 2001;59(2):111-2.
23. Schalk-van der Weide Y, Steen WH, Bosman F. Taurodontism and length of teeth in patients with oligodontia. *J Oral Rehabil*. 1993;20(4):401-12.
24. Arzoo PS, Klar J, Bergendal B, Norderyd J, Dahl N. WNT10A mutations account for ¼ of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2014;164(2):353-9.
25. Wright JT, Morris C, Clements SE, D'Souza R, Gaide O, Mikkola M, et al. Classifying ectodermal dysplasias: Incorporating the molecular basis and pathways (Workshop II). *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2009;149A(9):2062-7.

26. van den Boogaard M-J, Creton M, Bronkhorst Y, van der Hout A, Hennekam E, Lindhout D, et al. Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. JOURNAL OF MEDICAL GENETICS. 2012;49(5):327-31.
27. Wright JT GD, Fete M. GeneReviews® [Internet] 2003.
28. Kroigard AB, Clemmensen O, Gjørup H, Hertz JM, Bygum A. Odonto-onycho-dermal dysplasia in a patient homozygous for a WNT10A nonsense mutation and mild manifestations of ectodermal dysplasia in carriers of the mutation. BMC Dermatology. 2016;16:3.
29. Rambhia KD, Kharkar V, Mahajan S, Khopkar US. Schopf-Schulz-Passarge Syndrome. Indian Dermatol Online J. 2018;9(6):448-51.
30. Mostowska A, Biedziak B, Zadurska M, Dunin-Wilczynska I, Lianeri M, Jagodzinski PP. Nucleotide variants of genes encoding components of the Wnt signalling pathway and the risk of non-syndromic tooth agenesis. Clin Genet. 2013;84(5):429-40.

## LIITTEET

Liite 1. Mutaatioita kuvaavat artikkelit

Liite 2. Taulukko 1

Liite 3. Taulukko 2

Liite 4. Taulukko 3 & 4

Liite 1. Mutaatioita kuvaavat artikkelit.

1. Abdalla, E. M., et al. (2014). "A novel WNT10A mutation causes non-syndromic hypodontia in an Egyptian family." Arch Oral Biol **59**(7): 722-728.
2. Abid, M. F., et al. (2018). "WNT10A mutation results in severe tooth agenesis in a family of three sisters." Orthod Craniofac Res.
3. Adaimy, L., et al. (2007). "Mutation in WNT10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odonto-onycho-dermal dysplasia." American journal of human genetics **81**(4): 821-828.
4. Arte, S., et al. (2013). "Candidate gene analysis of tooth agenesis identifies novel mutations in six genes and suggests significant role for WNT and EDA signaling and allele combinations." PLoS ONE [Electronic Resource] **8**(8): e73705.
5. Arzoo, P. S., et al. (2014). "WNT10A mutations account for ¼ of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations." American Journal of Medical Genetics Part A **164**(2): 353-359.
6. Bergendal, B., et al. (2016). "Abnormal primary and permanent dentitions with ectodermal symptoms predict WNT10A deficiency." BMC Medical Genetics **17**(1): 88.
7. Bohring, A., et al. (2009). "WNT10A Mutations Are a Frequent Cause of a Broad Spectrum of Ectodermal Dysplasias with Sex-Biased Manifestation Pattern in Heterozygotes." The American Journal of Human Genetics **85**(1): 97-105.
8. Bonds, J., et al. (2014). "Is there a link between ovarian cancer and tooth agenesis?" European Journal of Medical Genetics **57**(5): 235-239.
9. Castori, M., et al. (2011). "Two families confirm Schopf-Schulz-Passarge syndrome as a discrete entity within the WNT10A phenotypic spectrum." Clin Genet **79**(1): 92-95.
10. Clauss, F., et al. (2014). "Dento-maxillo-facial phenotype and implants-based oral rehabilitation in Ectodermal Dysplasia with WNT10A gene mutation: report of a case and literature review." J Craniomaxillofac Surg **42**(6): e346-351.
11. Cluzeau, C., et al. (2011). "Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases." Hum Mutat **32**(1): 70-72.
12. Dharmo, B., et al. (2016). "The association between WNT10A variants and dental development in patients with isolated oligodontia." European Journal of Human Genetics **25**(1): 59-65.
13. Dinckan, N., et al. (2018). "Whole-Exome Sequencing Identifies Novel Variants for Tooth Agenesis." Journal of dental research **97**(1): 49-59.
14. Duan, H., et al. (2017). "Gene screening facilitates diagnosis of complicated symptoms: A case report." Mol Med Rep **16**(6): 7915-7922.
15. Guazzarotti, L., et al. (2018). "WNT10A gene is the second molecular candidate in a cohort of young Italian subjects with ectodermal derivative impairment (EDI)." Clin Genet **93**(3): 693-698.
16. Haddaji Mastouri, M., et al. (2018). "Genetic study of non-syndromic tooth agenesis through the screening of paired box 9, msh homeobox 1, axin 2, and Wnt family member 10A genes: a case-series." Eur J Oral Sci **126**(1): 24-32.
17. He, H., et al. (2013). "Involvement of and interaction between WNT10A and EDA mutations in tooth agenesis cases in the Chinese population." PLoS one **8**(11): e80393-e80393.
18. Hsu, T. C., et al. (2018). "Case report of Schopf-Schulz-Passarge syndrome resulting from a missense mutation, p.Arg104Cys, in WNT10A." J Dermatol **45**(4): 475-478.
19. Kantaputra, P. and W. Sripathomsawat (2011). "WNT10A and isolated hypodontia." Am J Med Genet A **155a**(5): 1119-1122.
20. Kantaputra, P., et al. (2014). "WNT10A mutations also associated with agenesis of the maxillary permanent canines, a separate entity." Am J Med Genet A **164a**(2): 360-363.

21. Kantaputra, P., et al. (2014). "Tricho-odonto-onycho-dermal dysplasia and WNT10A mutations." American Journal of Medical Genetics Part A **164**(4): 1041-1048.
22. Kroigard, A. B., et al. (2016). "Odonto-onycho-dermal dysplasia in a patient homozygous for a WNT10A nonsense mutation and mild manifestations of ectodermal dysplasia in carriers of the mutation." BMC Dermatol **16**: 3.
23. Machida, J., et al. (2017). "WNT10A variants isolated from Japanese patients with congenital tooth agenesis." Human Genome Variation **4**(1): 17047.
24. Mostowska, A., et al. (2015). "WNT10A coding variants and maxillary lateral incisor agenesis with associated dental anomalies." European journal of oral sciences **123**(1): 1-8.
25. Mostowska, A., et al. (2013). "Nucleotide variants of genes encoding components of the Wnt signalling pathway and the risk of non-syndromic tooth agenesis." Clin Genet **84**(5): 429-440.
26. Mues, G., et al. (2014). "The WNT10A gene in ectodermal dysplasias and selective tooth agenesis." American Journal of Medical Genetics. Part A **164A**(10): 2455-2460.
27. Nagy, N., et al. (2010). "Schopf-Schulz-Passarge syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation in WNT10A." J Dermatol Sci **58**(3): 220-222.
28. Nawaz, S., et al. (2009). "WNT10A missense mutation associated with a complete odonto-onycho-dermal dysplasia syndrome." Eur J Hum Genet **17**(12): 1600-1605.
29. Petrof, G., et al. (2011). "Schopf-Schulz-Passarge syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation, p.Cys107X, in WNT10A." Australas J Dermatol **52**(3): 224-226.
30. Plaisancie, J., et al. (2013). "Mutations in WNT10A are frequently involved in oligodontia associated with minor signs of ectodermal dysplasia." Am J Med Genet A **161a**(4): 671-678.
31. Salvi, A., et al. (2016). "Mutation analysis by direct and whole exome sequencing in familial and sporadic tooth agenesis." International journal of molecular medicine **38**(5): 1338-1348.
32. Sfeir, E. and S. Aboujaoude (2017). "Impacted Lower Second Permanent Molars at the Ramus and Coronoid Process: A New Clinical Symptom of the WNT10A Mutation in Ectodermal Dysplasia." Int J Clin Pediatr Dent **10**(4): 363-368.
33. Song, S., et al. (2014). "WNT10A variants are associated with non-syndromic tooth agenesis in the general population." Human Genetics **133**(1): 117-124.
34. Tardieu, C., et al. (2017). "Dental and extra-oral clinical features in 41 patients with WNT10A gene mutations: A multicentric genotype-phenotype study." Clin Genet **92**(5): 477-486.
35. Tziotzios, C., et al. (2014). "Clinical features and WNT10A mutations in seven unrelated cases of Schopf-Schulz-Passarge syndrome." Br J Dermatol **171**(5): 1211-1214.
36. van den Boogaard, M.-J., et al. (2012). "Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases." JOURNAL OF MEDICAL GENETICS **49**(5): 327-331.
37. Van Geel, M., et al. (2010). "Phenotypic variability associated with WNT10A nonsense mutations." Br J Dermatol **162**(6): 1403-1406.
38. Vink, C. P., et al. (2014). "Variability in dentofacial phenotypes in four families with WNT10A mutations." European Journal of Human Genetics **22**(9): 1063-1070.
39. Wedgeworth, E. K., et al. (2011). "Intra-familial variability of ectodermal defects associated with WNT10A mutations." Acta Derm Venereol **91**(3): 346-347.
40. Yamaguchi, T., et al. (2017). "Comprehensive genetic exploration of selective tooth agenesis of mandibular incisors by exome sequencing." Human Genome Variation **4**: 17005-17005.
41. Yang, J., et al. (2015). "Taurodontism, variations in tooth number, and misshapened crowns in Wnt10a null mice and human kindreds." Mol Genet Genomic Med **3**(1): 40-58.
42. Yuan, Q., et al. (2017). "Role of WNT10A in failure of tooth development in humans and zebrafish." Molecular Genetics & Genomic Medicine **5**(6): 730-741.
43. Zeng, B., et al. (2017). "Novel EDA or EDAR Mutations Identified in Patients with X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia or Non-Syndromic Tooth Agenesis." Genes **8**(10): 259.
44. Zeng, B., et al. (2016). "Eight Mutations of Three Genes (EDA, EDAR, and WNT10A) Identified in Seven Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Patients." Genes **7**(9): 65.

## LIITE 2.

Taulukko 1 Yksityiskohtaiset tiedot kirjallisuuskatsauksen artikkelien tutkimushenkilöiden mutaatioista ja hammaspuutoksista.

[illegible]





	#J 67	P	J67	f	TA	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	13	? x x ? x x ? x x ? x x ? x x ? x x ?
	#K 84	P	K84	m	TA	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	7	?  ?  ?  ?  ?  ?
	#L 15	P	L15	m	TA	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	7	? x x ? x x ? x x ? x x ? x x ?
	#J 30	P	J30	f	TA	c.321C>A	c.682T>A	p.[C107*]+[F228I]	10	? x x ? x x ? x x ? x x ? x x ?
	#J 42	P	J42	m	TA	c.321C>A	c.682T>A	p.[C107*]+[F228I]	10	? x ? x ? x ? x ? x ? x ? x ? x
	#L 17	P	L17	m	TA	c.321C>A	c.208C>T	p.[C107*]+[R70W]	12	? x x ? x ? x ? x ? x ? x ? x ?
	#J 35	P	J35	m	TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	12	?  x ?  x ?  x ?  x ?  x ?  x
	#J 11	P	J11	f	TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	6	?  x ?  x ?  x ?  x
	#J 12	P	J12	f	TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	7	?  x ?  x ?  x ?  x
	#J 33	P	J33	m	TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	6	?  x ?  x ?  x ?  x
	#J 38	P	J38	f	TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	6	?  x ?  x ?  x ?  x
	#J 41	P	J41	f	TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	6	?  x ?  x ?  x ?  x
	#J 61	P	J61	f	TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	7	?  x ?  x ?  x ?  x
	#J 87	P	J87	f	TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	7	?  x ?  x ?  x ?  x
	#L 04	P	L04	f	TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	6	?  x ?  x ?  x ?  x

	#L14	P	L14	f		TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	6	?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x	
	#L19	P	L19	f		TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	8	?	X?	X?	X?	X?	X?	X?	X?	X?	X	
	#L29	P	L29	f		TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	11	?		?	?	?	?	?	?	?		
	#L33	P	L33	m		TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	9	?	x	x?	x	x?	x	x?	x	x?	x	x
	#L35	P	L35	m		TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	6	?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x	
	#K78	P	K78	f		TA	c.321C>A	c.=	p.[C107*]+[=]	6	?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x	
	#L18	P	L18	m		TA	c.321C>A	c.=	p.[C107*]+[=]	7	?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x	
	#J70	P	J70	m		TA	c.637G>A	c.=	p.[G213S]+[=]	6	?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x	
	#K89	P	K89	f		TA	c.667C>T	c.=	p.[R223C]+[=]	6	?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x?	x	
Adaimy ym. 2007	IV:3	P	Case 1	m		OY	C.697G>T	C.697G>T	p.[E233*]+[E233*]	>6											
	IV:4	S	Case 2	m		OY	C.697G>T	C.697G>T	p.[E233*]+[E233*]	>6											
	IV:5	S	Case 3	m		OY	C.697G>T	C.697G>T	p.[E233*]+[E233*]	>6											
	V:3	P	Case 1	m		OY	C.697G>T	C.697G>T	p.[E233*]+[E233*]	>6											
	IV:4	S	Case 2	m		OY	C.697G>T	C.697G>T	p.[E233*]+[E233*]	>6											
	V:3	S	Case 1	f		OY	C.697G>T	C.697G>T	p.[E233*]+[E233*]	>6											
Bergendal ym. 2016	#1	P	Ia	f	9,5	OY	c.321C>A	c.664G>T	p.[C107*]+[E222*]	28	?	x	x	x?	x	x	x?	x	x	x	x
	#1	S	Ib	m	8	OY	c.321C>A	c.664G>T	p.[C107*]+[E222*]	23	?	x	x	x?	x	x	x?	x	x	x?	x
	#2	P	II	f	12	OY	c.321C>A	c.321C>A	p.[C107*]+[C107*]	26	?	x	x	x?	x	x	x?	x	x	x?	x
	#3	P	III	f	6	OY	c.321C>A	c.321C>A	p.[C107*]+[C107*]	16	?	x	?	x	?	x	?	x	?	x	?
	#4	P	IV	m	14	OY	c.321C>A	c.682T>A	p.[C107*]+[F228I]	15	?	x	x?	x	x?	x	x?	x	x?	x	x
	#5	P	V	m	6,5	OY	c.321C>A	c.682T>A	p.[C107*]+[F228I]	19	?	x	x?	x	x?	x	x?	x	x?	x	x
	#6	P	VI	m	7	OY	c.664G>T	c.664G>T	p.[E222*]+[E222*]	22	?	x	x?	x	x?	x	x?	x	x?	x	x
Bonds ym. 2014	#2	P	2			terve	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	terve	?		?	?	?	?	?	?	?		
	#16	P	16			TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	1	?		?	?	?	?	?	?	?		
	#20	P	20			terve	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	terve	?		?	?	?	?	?	?	?		
	#30	P	30			TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	2	?		?	?	?	?	?	?	?		
	#32	P	32			TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	1	?		?	?	?	?	?	?	?		

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]



	# W .U	P	W.U	m	TA	c.321C>A	c.321C>A	p.[C107*]+[C107*]	21	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	#E .P	P	E.P	f	TA	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	20	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	#B .D	P	B.D	f	TA			p.[F228I]+[A135D]	20	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	# A. S	P	A.S	m	TA	c.321C>A	c.682T>A	p.[C107*]+[F228I]	17	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	# M .K	P	M.K	m	TA	c.321C>A	c.682T>A	p.[C107*]+[F228I]	16	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	# A. P	P	A.P	f	TA	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	15	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	#R .B	P	R.B	m	TA	c.321C>A	c.682T>A	p.[C107*]+[F228I]	14	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	#K .K	P	K.K	f	TA	c.321C>A	c.682T>A	p.[C107*]+[F228I]	14	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	# A. Z	P	A.Z	f	TA			p.[F228I]+[M375T]	13	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	# M .W	P	M.W	m	TA	c.321C>A	c.682T>A	p.[C107*]+[F228I]	13	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	# M .B	P	M.B	f	TA	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	13	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	#P .R	P	P.R	m	TA	c.321C>A	c.=	p.[C107*]+[=]	11	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	#I. T	P	I.T	f	TA			p.[R128*]+[F228I]	11	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	#K .M	P	K.M	f	TA	c.321C>A	c.682T>A	p.[C107*]+[F228I]	11	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	# M .Ł	P	M.Ł	m	TA	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	10	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	# A. M	P	A.M	f	TA	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	10	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	#S .O	P	S.O	f	TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	10	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	#C .G	P	C.G	m	TA			p.[A315A]+[=]	9	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	# D. N	P	D.N	m	TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	9	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X
	#J .L	P	J.L	f	TA	c.321C>A	c.337C>T	p.[C107*]+[R113C]	9	?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X ?X X

	# A. C		P	A.C	f		TA	c.337C>T	c.682T>A	p.[R113C]+[F228I]	8	?		X?		X?		X?		X?		X?		X?		X?		X?		X	
	# A. B		P	A.B	m		TA	c.337C>T	c.=	p.[R113C]+[=]	7	?			?		?		?		?		?		?		?		?		
	#J .K		P	J.K	m		TA	c.337C>T	c.=	p.[R113C]+[=]	6	?			?		?		?		?		?		?		?		?		
	#J .H		P	J.H	f		TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	6	?	X	?	X	?	X	?	X	?	X	?	X	?	X	?	X	?	X	?	X
	#K .T		P	K.T	f		TA			p.[C96R]+[C107*]	4	?			?		?		?		?		?		?		?		?		
Muesym. 2014	#1	I-1	S		f		TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	>6																				
	#1	II-1	P		m		TA	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	6–26																				
	#1	II-2	S		m		TA	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	6–26																				
	#1	II-3	S		f		TA	NA	NA	NA	6–26																				
	#1	I-2	S		m		terve	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	terve																				
	#2	III-1	P		f		TA	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	6–26																				
	#2	III-2	P		m		terve	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	terve																				
	#2	IV-1	S		f		terve	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	terve																				
	#2	III-3	S		m		TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	>6																				
	#2	III-4	S		m		TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	>6																				
	#2	III-5	S		m		terve	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	terve																				
	#2	IV-2	S		m		terve	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	terve																				
	#2	IV-3	S		f		terve	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	terve																				
	#2	II-1	S		m		TA	NA	NA	NA	>6																				
Nagy ym. 2010			P	patient 1	f	70	OY	c.321C>A	c.321C>A	p.[C107*]+[C107*]	28	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Nawaz ym. 2009	#1	IV:3	S		m		OY	c.392C>T	c.392C>T	p.[A131V]+[A131V]	>6																				
	#1	V:2	S		f		OY	c.392C>T	c.392C>T	p.[A131V]+[A131V]	>6																				
	#1	V:3	S		m	39	OY	c.392C>T	c.392C>T	p.[A131V]+[A131V]	23	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	#1	V:5	P		m		OY	c.392C>T	c.392C>T	p.[A131V]+[A131V]	>6																				
	#1	V:6	S		m		OY	c.392C>T	c.392C>T	p.[A131V]+[A131V]	>6																				
	#1	V:7	S		m		OY	c.392C>T	c.392C>T	p.[A131V]+[A131V]	>6																				
Plaisancié ym. 2013	#1		P	patient 1	m		OY	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	19	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	#1		S	isä 1	m		TA	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	<6																				
	#1		S	äiti 1	f		terve	c.=	c.=	p.[=]+[=]	terve																				
	#2		P	patient 2	f		OY	c.321C>A	c.321C>A	p.[C107*]+[C107*]	20	X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	
	#2		S	isä 2	m		terve	[NA]	[NA]		terve																				
	#2		S	äiti 2	f		terve	[NA]	[NA]		terve																				
	#3		P	patient 3	m		OY	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	17	X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	
	#4		P	patient 4	f		OY	c.682T>A	c.1078C>T	p.[F228I]+[R360C]	12	X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	
	#4		S	isä 4	m		OY	c.1078C>T	c.=	p.[R360C]+[=]	<6																				
	#4		S	äiti 4	f		OY	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	terve																				
	#5		P	patient 5	m		OY	c.682T>A	c.=	p.[F228I]+[=]	<6																				
	#5		S	isä 5	m		terve	[NA]	[NA]		terve																				
	#5		S	äiti 5	f		terve	[NA]	[NA]		terve																				

	#6		P	patient 6	f		OY	c.682T>A	c.682T>A	p.[F228I]+[F228I]	8	X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X	
--	----	--	---	-----------	---	--	----	----------	----------	-------------------	---	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--	---	---	--

[illegible]

[illegible]

[illegible]



*Taulukko 2 WNT10A-geenin eri mutaatiot, niiden hetero-, homo-, ja yhdistelmäheterotsygoottien muotojen lukumäärät ja keskimääräiset hammaspuutosten lukumäärät.*

mutaatio			n(yht.)	puuttuvat hampaat ka.	n (potilaat keskiarvossa)	n(potilaat, erilliset puutokset)	n(homotsygootti)	n(yhdistelmäheterotsygootti)	puuttuvat hampaat ka. (yhd.het + homots.)	n(potilaat keskiarvossa)	n(heterotsygootti)	puuttuvat hampaat ka. (heterots.)	n(potilaat keskiarvossa)	n(syndrooma potilaat)	n(homotsygootti)	n(yhdistelmäheterotsygootti)	puuttuvat hampaat ka. (yhd.het + homots.)	n(potilaat keskiarvossa)	n(heterotsygootti)	puuttuvat hampaat ka. (heterots.)	n(potilaat keskiarvossa)	n(terve)	n(homotsygootti)	n(yhdistelmäheterotsygootti)	n(heterotsygootti)	n(syndrooma, ei hammaspuutoksia)	n(homotsygootti)	n(yhdistelmäheterotsygootti)	n(heterotsygootti)
p.[F228I]	P	186	11	148	120	41	38	12	75	41	7	41	60	18	29	13	29	13	11	4	4	0	0	4	2	0	1	1	
(c.682T>A)	S	128	5	27	40	7	4	12	6	29	3	18	24	3	15	14	2	6	2	1	42	1	14	27	22	0	0	22	
p.[C107*]	P	83	16	69	36	3	27	15	30	6	10	6	46	15	25	20	30	6	8	3					1	0	1	0	
(c.321C>A)	S	59	9	15	16	0	3	11	2	13	6	8	19	0	13	16	4	6	2	1	16	0	0	16	8	0	1	7	
p.[G213S]	P	33	7	30	29	2	5	6	7	22	6	22	3	0	2	15	1	1	NA						1	0	1	0	
(c.637G>A)	S	5			1	0	0	-		1	NA										4	0	0	4					
p.[R171C]	P	14	9	14	14	3	3	3	6	8	14	8																	
(c.511C>T)	S	3			2	0	0	-		2	2	2									1	0	0	1					
p.[R113C]	P	11	8	11	11	1	5	10	6	5	6	5																	
c.337C>T	S	2																			2	0	0	2					
p.[E233*]	P	4	25	1	1	1	0	25	1	0	-		3	3	0	NA		0	-										
(c.697G>T)	S	7	28	1	1	0	0	28	1	1	NA		4	4	0	NA		0	-		2	0	0	2					
p.[V145M]	P	8	17	7	7	5	0	20	5	2	12	2	1	1	0	NA		0	-										
(c.433G>A)	S	15	10	2	4	1	0	17	1	3	6	3									11	0	0	11					
p.[G165R]	P	6	9	7	6	0	0	-		6	9	6																	
c.493G>A	S	5	2	1	2	0	1	2	1	1	1	1									3	0	2	1					
p.[R128Q]	P	4	17	4	3	0	1	19	1	2	16	2	1	0	1	18	1	0	-										
c.383G>A	S	4	14	1	1	0	0	NA		1	NA		1	0	1	14	1	0	-		2	0	0	2					
p.[R163W]	P	3	13	3	2	0	0	-		2	8	2	1	0	0	-		1	22	1									
c.487T>A	S	1											1	0	1	>6		0	-										
p.[E222*]	P	3	20	3	1	0	1	11	1	0	-		2	1	1	25	2	0	-										
c.664G>T	S	4	23	1	1	0	1	7	1	0	-		1	0	1	23	1	0	-		2	0	0	2					
p.[W277C]	P	4	12	3	1	0	1	16	1	0	-		2	0	2	20	2	0	-						1	0	1	0	
c.831G>C	S	1																			1	0	0	1					
p.[R128*]	P	2	11	1	1	0	1	11	1	0	-		1	0	1	NA		0	-										
c.382C>T	S	0																											
p.[R360C]	P	2												2	0	2	12	1	0	-									
c.1078C>T	S	4												3	0	2	NA		1	NA		1	0	0	1				
p.[A131T]	P	5	4	1										3	1	1	NA		1	4	1				2	0	1	1	
(c.391G>A)	S	16	4	1										1	0	0	-		1	4	1	2	0	1	1	13	3	0	10
p.[C362R]	P	3			1	0	1	24	1	0	-			2	0	1	NA		1										
(c.1084T>C)	S	1																								1	0	0	1
p.[R104C]	P	2	23	2	1	0	1	18	1	0	-			1	1	0	28	1	0	-									
(c.310C>T)	S	4																			4	0	0	4					
p.[N306K]	P	2	10	2	2	0	0	-		2	10	2																	
c.918C>G	S	0																											



[illegible]



yläleuka														
hammas	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
kpl	23	11	69	45	31	61	3	4	57	31	45	70	10	21
%	18,9	9,0	56,6	36,9	25,4	50,0	2,5	3,3	46,7	25,4	36,9	57,4	8,2	17,2
%	18,0	9,0	57,4	27,0	6,6	18,0	24,6	23,8	20,5	5,7	29,5	66,4	7,3	21,3
kpl	22	11	70	33	8	22	30	29	25	7	36	81	9	26
hammas	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
alaleuka														

yläleuka														
hammas	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
kpl	64	29	80	70	52	78	13	13	80	55	72	85	32	68
%	53,8	24,4	67,2	58,8	43,7	65,5	10,9	10,9	67,2	46,2	60,5	71,4	26,9	57,1
%	58,0	24,4	73,1	52,1	40,3	48,7	63,9	63,9	48,7	40,3	51,3	73,9	24,4	59,7
kpl	69	29	87	62	48	58	76	76	58	48	61	88	29	71
hammas	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
alaleuka														